

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

399

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention Médecine*)

PRÉSENTÉE PAR

SOLIMAN EID

Né à ISMAILIA (Egypte) le 17 Mai 1900

Contribution à l'étude étiologique des hépatites scléreuses

Président de Thèse : M. le Professeur M. LABBÉ

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1932



THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1932

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention Médecine*)

PRÉSENTÉE PAR

SOLIMAN EID

Né à ISMAILIA (Egypte) le 17 Mai 1900

Contribution à l'étude étiologique
des hépatites scléreuses

Président de Thèse : M. le Professeur M. LABBÉ

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1932

LE DOYEN. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GREGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTIN.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSENGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULIET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	N...
	N...
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.	Neurologie et psychiâtrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.
BROCQ.....	Pathologie chirurgicale.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie.
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.
CATHALA.....	Pathologie médicale.
CHABROL.....	Pathologie médicale.
CHAILLEY-BERT...	Physiologie.
CHEVALLIER..	Pathologie médicale.
DOGNON.....	Physique.
DONZELOT....	Pathologie médicale.
ECALLE.....	Obstétrique.
FEY.....	Urologie.
GASTINEL.....	Bactériologie.
GATELIER.....	Pathologie chirurgicale.
GIROUD.....	Histologie.
HALPHEN.	Oto-rhino-laryngologie.
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
HOVELACQUE.	Anatomie.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
JOANNON.....	Hygiène.
LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)...	Pathologie médicale.

MM.

LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiâtrie.
LIAN.....	Pathologie médicale
X... ..	Histologie.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
X... ..	Histologie.
OBERLING.....	Anatomie pathologique.
OLIVIER.....	Anatomie.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
PORTES.....	Obstétrique.
QUENU.....	Pathologie chirurgicale.
RICHET.....	Physiologie.
SANNIÉ.....	Chimie biologique.
SEZARY.....	Dermatologie et syphil graphie.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
VALLERY - RADOT (Pasteur)....	Pathologie médicale
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VELTER.....	Ophtalmologie.
VERNE.....	Histologie.
VIGNES.....	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET.....	Pharmacologie.
LEQUEUX.....	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie
RETTERRER....	Histologie.
ZIMMERN.....	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	MATHIEU	Clinique chirurgicale.
CHIRAY	Clinique médicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
DUVOIR	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.	LE LORIER	Clinique obstétricale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.	LEVY-SOLAL	Clinique obstétricale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.	METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLET-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MES SCEURS

A MON FRERE

A MA FEMME

A MA FILLE

A MON AMI AHMED

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MARCEL LABBÉ

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris;

Médecin à l'Hôpital de la Pitié;

Officier de la Légion d'Honneur.

*En remerciant de son accueil affa-
ble et de l'honneur qu'il me fait en
acceptant la présidence de cette thèse.*

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

ET DES HOPITAUX DE PARIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE

ET DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

HISTORIQUE

L'idée de la nocivité pour le foie du complexe étiologique, que l'on désigne sous le nom global d'alcoolisme, est de tradition médicale très ancienne.

Bien avant la description des cirrhoses, les médecins grecs et romains ont, maintes fois, énoncé leurs convictions sur ce point.

L'opinion que les boissons alcooliques sont nocives pour le foie se retrouve chez les anatomistes de la Renaissance.

Védal (1514-1564) affirme que parmi eux règne la croyance que l'ivrognerie amène une diminution de volume du foie, et c'est le vin qu'il incrimine; il en est de même de Fernel (1579), de Morgagni (1683-1771), « Lettre 38, de l'hydropisie ».

On retrouverait facilement l'écho de cette tradition dans d'assez nombreux ouvrages anciens, en particulier à propos des relations qui existent entre les excès de boissons et d'hydropisie.

Les anatomistes jusqu'à Bichat ont, à diverses reprises, décrit des foies granuleux chez des hydropiques ou des buveurs.

Avec Laënnec commence la période moderne de l'histoire des cirrhoses. Mais, en donnant la description de la première observation scientifique de cirrhose, Laënnec n'émit aucune idée sur la pathogénie de cette curieuse affection. Il créa le terme de cirrhose pour la distinguer du squirrhe et désigner de façon précise des granulations spéciales du foie rencontrées à l'autopsie d'un malade dont l'observation est intitulée par lui « pleurésie hémorragique du côté gauche avec ascite et maladie organique du foie ».

L'histoire de la maladie jusqu'à Laënnec a été bien exposée dans la thèse de Françon. Andral et Bright, au *xix^e* siècle incriminaient l'alcool, mais n'expliquaient pas le nombre relativement petit des cirrhotiques, dans la foule innombrable des buveurs.

La cirrhose infantile, non soupçonnée jusqu'alors, créait de nouvelles difficultés.

La première grande synthèse de la question des cirrhoses a été entreprise par Charcot; le point de départ de ses travaux était les lésions consécutives à l'obstruction expérimentale ou pathologique du cholédoque.

Il constate des similitudes entre ces formes d'hépatite et la forme de cirrhose biliaire décrite et isolée peu avant par Hanot et Cornil.

Charcot et son collaborateur Gombault (1876) comparent cette forme nouvelle au tableau classique de la cirrhose de Laënnec.

Charcot a décrit les formes suivantes :

1° Une forme biliaire hypertrophique consécutive

à des lésions des voies biliaires, des périangiocholites, forme à sclérose monolobulaire, insulaire, comparable aux lésions résultant de la ligature du cholédoque.

2° Une forme due à la périphlébite ressemblant à l'ancienne cirrhose de Laënnec, à sclérose annulaire multilobulaire.

3° Une forme monocellulaire avec dissociation précoce du parenchyme hépatique.

Dans sa thèse Françon donnait à toutes ces formes connues à ce moment la même étiologie que la cirrhose de Laënnec. Il reconnaissait comme facteur étiologique l'alcool.

En réalité, jusque vers 1850, les auteurs qui s'occupent de cirrhoses s'intéressent surtout au siège et à la nature des lésions, non à leurs causes.

Dans son traité de pathologie interne, treizième édition, paru en 1848, Grisolle considère la cause de la cirrhose inconnue, mais en donnant une certaine importance aux affections du cœur, que Becquerel, Rokitanski, Henle, Appolzer avaient fait intervenir dans la genèse des cirrhoses.

ETIOLOGIE

On incrimine l'alcool, la tuberculose, la syphilis et différentes *substances toxiques*.

Nous consacrerons une étude spéciale à chacun de ces agents.

Les deux formes de cirrhose hépatique que le praticien a le plus souvent l'occasion d'observer sont l'hépatite chronique atrophique, dite maladie de Laënnec, et l'hépatite chronique hypertrophique alcoolique type Hanot-Gilbert.

Si ces deux formes méritent d'être étudiées à part à cause des différences qui les séparent au point de vue anatomique et surtout au point de vue de la symptomatologie, de l'évolution et du pronostic, leur étiologie a paru d'abord très simple et identique, mais les travaux contemporains ont fait discuter, sinon l'intervention habituelle de l'alcoolisme dans leur production, tout au moins la façon dont on doit comprendre son rôle et celui d'autres facteurs pathogéniques

qui lui sont fréquemment associés, notamment celui de la tuberculose et de la syphilis. Il nous semble donc que pour un bon exposé de la question, il est utile d'étudier en un chapitre commun l'étiologie de ces deux types d'hépatite scléreuse.

ALCOOLISME

Les premiers qui rattachassent de façon scientifique la cirrhose de Laënnec à l'alcoolisme avec des preuves cliniques à l'appui étaient Andral en France, Budd en Angleterre, et Frerich en Allemagne.

La doctrine qui régnait à ce moment attribuait à l'alcoolisme le rôle prépondérant dans la genèse de la cirrhose atrophique; les documents statistiques tirés à la fois de l'observation clinique, des registres, des instituts d'anatomie pathologique et de table générale de mortalité, viennent à l'appui de cette doctrine.

Il faut avouer qu'il est difficile, même aujourd'hui, de ne pas tenir compte de la valeur de l'opinion traditionnelle en présence de faits comme ceux de Miller (1921, Chicago).

Après avoir déclaré que dans son service il n'a jamais manqué de trouver l'alcoolisme chez les cirrhotiques, Miller cherche à évaluer les effets de la prohibition de l'alcool sur la fréquence des « cirrhoses Portal », en comparant les chiffres des malades hospitalisés pour cette maladie avant et après

la loi de prohibition ; alors qu'avant il trouve en moyenne 150 cirrhoses sur 30.000 entrants, (soit 1 sur 200) après elle, en 1920 il ne relève plus que 19 cas sur 28.000 (soit 1 sur 1.473). Aussi conclut-il qu'il n'y a aucun doute que la « Portal cirrhosis » ne soit liée entièrement à l'abus de l'alcool.

Par contre, malgré la prohibition, le rapport officiel du « *United States Office of the Gensus* » montre que le nombre de décès dus à la cirrhose et à l'alcoolisme augmente graduellement, et voilà les chiffres donnés officiellement par ce bureau et publiés par « *The journal of the american Medical Association* » en 1928 :

Le nombre de décès dus à la cirrhose du foie et à l'alcoolisme est le suivant pour cent mille habitants :

De 1911-1917 le nombre de décès par la cirrhose du foie était de 8,178 et par l'alcool 2,875 à 4,161.

De 1918 à 1922 il y eu une légère diminution, comme le démontrent les chiffres suivants respectivement pour la cirrhose et l'alcool, 6,177 et 2,467.

Mais depuis, le nombre de décès augmenta au fur et à mesure, de telle façon qu'en 1926 on a noté 7,507 pour la cirrhose et 4,109 pour l'alcool.

Et l'année 1928 fut marquée par une hausse considérable, de telle façon qu'elle présenta le plus grand nombre de décès que les Etats-Unis aient eu ; ce nombre est de 8,630 par la cirrhose et 4,627 par l'alcool, dont 308 décès provoqués par l'alcool dénaturé ; cela explique que l'alcool est très répandu, sur-

tout ces dernières années, malgré l'étroite surveillance des autorités contre la fraude.

Ce bilan officiel montre l'étroit rapport que l'alcool joue dans la provocation de la cirrhose. L'âge des malades aussi est un des arguments qui plaide en faveur de l'étiologie alcoolique de la cirrhose; sans être absolument exceptionnelle chez l'enfant dont nous parlerons plus tard, la cirrhose s'observe rarement avant l'âge adulte; voilà quelques chiffres modernes affirmant cet argument.

Disons que Rolleston, à Londres (Saint George Hospital), sur 165 autopsies d'adultes morts de cirrhose, a trouvé comme âge moyen 48 ans 7/49 ans 4 chez les hommes, 47 ans chez les femmes.

La prépondérance des cirrhoses veineuses dans le sexe masculin est un autre argument.

Certaines statistiques montrent que la proportion est d'environ 5 cirrhotiques hommes contre 2 femmes.

Cependant, après la grande guerre, les statistiques qui ont été faites dans les hôpitaux de Paris par Labbé, Chauffard, Sergent, Achard ont montré la plus grande fréquence de la cirrhose chez la femme.

Marcel Labbé, à l'hôpital de la Pitié, dans une statistique portant sur plusieurs années d'après-guerre, a trouvé 55 cirrhoses chez des femmes contre 41 chez les hommes.

Ces constatations sont bien en rapport avec l'idée qu'une longue imprégnation par l'alcool, favorisée soit par la résistance de l'organe hépatique, soit par

une certaine modération dans les doses, est favorable à la production des cirrhoses veineuses.

Dans le même sens plaide la fréquence plus grande de la cirrhose, dans les professions qui exposent le plus aux excès de boisson : voyageurs de commerce, marchands de vin et de liqueurs, distillateurs, cavistes, cabaretiers, garçons de café et de restaurant, cochers, camionneurs, tonneliers, cuisiniers et cuisinières, paient un lourd tribut à la maladie ; le sédentarisme accuse, semble-t-il, les influences précédentes.

La cirrhose, fréquente dans les pays où l'on boit de l'alcool, est rare dans les autres.

Enfin, si on se place sur le terrain de l'observation clinique puré, il est bien certain que l'on trouve chez beaucoup de cirrhotiques des hôpitaux ou de la ville d'autres signes d'alcoolisme chronique auxquels H. Surmont de Lille attache une grande importance. Tantôt le malade accuse spontanément des habitudes avérées d'éthylisme, tantôt il en est convaincu par un interrogatoire soigné, parfois à son réel étonnement, tant est grande l'influence du milieu ; plus souvent encore le malade présente des signes somatiques qui permettent d'affirmer l'alcoolisme ; ce sont parfois de petits signes digestifs en rapport avec du catarrhe gastrique, parfois des signes d'intoxication légère des nerfs périphériques, plaques d'anesthésie, de parésie, tremblements, ou des organes centraux, sommeil agité, cauchemars, rêves caractéristiques parfois, enfin des signes d'intoxication nerveuse grave, poly-

névrite alcoolique ou psychose polynévritique ; ces associations avec des troubles nerveux peuvent même donner à la cirrhose des aspects cliniques particuliers.

A la « réunion plénière de la Société anatomique de Paris », octobre 1929, Schmorl, Benda et Moëller, dans une discussion, ont montré que l'étiologie des cirrhoses de Laënnec est bien alcoolique ; et ils ont constaté la diminution de ces cirrhoses parallèlement à la diminution de l'alcoolisme dans des pays différents.

Alcoolisme et cirrhose infantile

L'existence de la cirrhose infantile était un argument contre le rôle étiologique de l'alcool, mais si on élimine les cas d'hépatomégalie non cirrhotique (foie sclérogommeux, paludisme, leucémie, on est obligé de remarquer que dans la cirrhose infectieuse vraie l'alcoolisme n'est pas étranger.

Les observations publiées dans la thèse de Schüller, à Paris 1927, étant fort intéressante, nous croyons utile de les citer :

Hower Palmer donna, en 1887 un pourcentage de 15,8 %, mais il ne différencie guère les cirrhoses vraies et les hépatomégalies d'autre origine ; Laurent, dans sa thèse 1893, donna un taux de 11 % ; Lowerez 1885 et Raffin 1899, 15 %. Bonté 1895 incrimine spécialement la bière dans la cirrhose des adolescents.

L'opinion était, et reste répandue, que la bière est une boisson nutritive et inoffensive pour l'enfant. C'est pour cela qu'elle se consomme en grande quantité, tout en contenant 4 à 5 % d'alcool.

Roland 1895 admit l'alcoolisme seul comme cause

de la cirrhose infantile, tout en insistant à la fréquence des causes associées.

Emmerich 1896 publia deux cas bien tristes d'enfants tués par une cirrhose à évolution rapide : un garçon de 6 ans et une fillette de 2 ans $\frac{1}{2}$ auxquels les parents donnaient pour les fortifier du moût et du vin de Tockay.

Rafin publia le cas d'un garçon alcoolique de 7 ans. Dans la grande statistique de Beck, thèse de Heidelberg 1901, sur 303 cirrhoses infantiles, l'alcoolisme se trouve en cause 50 fois.

L'usage prolongé de l'alcool, même en très petites quantités, est des plus dangereux pour le foie infantile.

Grosz 1902 a publié le cas de 4 enfants de 6 à 13 ans qui succombaient à de véritables cirrhoses de buveurs.

Pexa 1903 a publié le cas d'un garçon de 7 ans, buveur de bière depuis l'âge d'un an, qui mourut après avoir présenté une cirrhose hypertrophique pendant deux ans.

Les cas tout à fait comparables d'Hoffman 1904 s'échelonnent entre l'âge de 21 mois et 11 ans.

Jones 1907 rapporte deux cas de cirrhose alcoolique chez de tout petits enfants de 16 à 25 mois qui s'amélioreraient avec la suppression de l'alcool.

Il donna en même temps les statistiques de 72 cas des cirrhoses alcooliques infantiles relatés de la littérature médicale.

Grüner 1907 fit l'autopsie d'une fillette de 13 ans.

cirrhotique et alcoolique, ayant succombé à la rupture d'une varice de l'œsophage.

Paufick 1909 appuya sur l'intérêt que présente la cirrhose infantile pour l'étude de l'étiologie de cirrhose.

Les causes sont généralement plus manifestes et moins intriquées que chez l'adulte. Il est en effet difficile de rattacher la cirrhose à un des multiples facteurs pathogènes que l'homme adulte a rencontrés pendant sa vie, et dont il a oublié beaucoup « s'il les a jamais remarqués ! » Tandis que chez l'enfant les données pathogènes se réduisent généralement à un petit nombre.

Ponfick a rapporté le cas d'une fillette de 7 ans, morte d'une cirrhose, confirmé par l'examen microscopique du foie, l'anamnèse d'abord négative donna enfin le résultat suivant : le père était camionneur d'une brasserie et faisait ingurgiter à son enfant six bocks de bière par jour.

Récemment, en 1930, Sutton (Chicago) a publié le 13^e cas de cirrhose alcoolique infantile, l'auteur a montré la confusion facile entre la maladie de Banti et le début de la cirrhose chez des enfants de 10 ans.

Nous voyons, d'après ces observations, que la cirrhose infantile d'origine alcoolique est déjà connue.

Le rôle de l'alcool et son interprétation

Si le faisceau d'argument qui précède semble mettre hors de doute l'influence étiologique de l'alcoolisme, l'interprétation de son rôle dans la genèse de cette affection prête plus à discussion et divise les auteurs. Certains ont incriminé des boissons alcooliques déterminées avec une rigidité de doctrine qui ne cadre pas bien avec l'éclectisme habituel à la majorité des buveurs.

Les premiers auteurs accusaient surtout les liqueurs fortes. C'était Frerich, Quinke (Encyclop de Nothnagel), Budd. Ce dernier fait observer qu'elles sont surtout dangereuses quand elles sont absorbées non diluées dans l'eau et par un estomac à jeun. Ledet et Potain y insistaient beaucoup.

Cette opinion se trouve exprimée dans les noms anglais de « gins » ou « whisky-drunhersh liver » donnés à la cirrhose atrophique.

En France Rendu mettait en cause les eaux-de-vie, à cause, pensait-il, de l'alcool amylique qu'elles contiendraient.

Mais les distillateurs fournissent à présent, à la consommation, des alcools éthyliques chimiquement purs de tout alcool amylique.

Laborde défendait la théorie de l'alcool principe nocif; il semble aujourd'hui qu'il avait raison.

Lancereaux accusait le sulfate de potasse comme principe cirrhogène dans l'alcool.

Mais la loi française qui, en 1891, a réglementé le plâtrage à deux grammes par litre, n'a pas diminué apparemment le nombre de cirrhotiques à Paris; et d'autre part, divers hygiénistes, Vallin et Viola, ont montré l'innocuité du sulfate de potasse en l'administrant à de très larges doses à des chiens, des lapins et des cobayes.

Récemment, en 1924, Gye et Pardy ont attiré l'attention sur le rôle cirrhogène possible de la silice contenue dans la bière.

Les aldéhydes, pour Amato (1925), seraient encore plus nocifs que l'alcool.

Il semble aujourd'hui que Laborde avait raison et que l'alcool lui-même est une boisson nocive, bien que les impuretés puissent y jouer un rôle indéniable.

Dans l'esprit de la majorité des auteurs contemporains, ce qui nuit surtout à l'idée de l'importance du rôle cirrhogène des excès alcooliques, c'est la série des insuccès publiés à la suite des essais de reproduction expérimentale des cirrhoses veineuses, insuccès qui contrastent avec le nombre chaque jour croissant des cirrhoses expérimentales obtenues avec d'autres substances.

L'observation et surtout l'expérimentation montre que les intoxications massives par l'alcool déterminent une dégénérescence graisseuse du foie, et que seules les intoxications à petites doses et longtemps prolongées déterminent une cirrhose.

D'après les expérimentations de beaucoup d'auteurs, parmi lesquels : Magnan, Sabourin, Cornil (examen des pièces de Dujardin-Beaumetz et Autige), Strassman, Afanassien, von Kghalden, Laffite, plus près de nous von Baumgarten et Retter (1907), Lucien et Sabotier (1908), Mairet et Combemal, l'alcool chez les animaux s'est montré seulement facteur d'altération cellulaire et de dégénérescence graisseuse. Mais il faut faire remarquer que peu d'auteurs se sont placés dans des conditions superposables à celles réalisées chez l'homme par l'abus prolongé des boissons alcooliques que la plupart des animaux supportent infiniment plus mal que l'homme, et par le fait qu'ils sont moins disposés à faire de la cirrhose à cause de leur foie, normalement moins riche en tissu conjonctif que le foie humain.

Les observations tirées de la clinique vétérinaire admettent la possibilité de la cirrhose par l'alcool chez le porc.

Schauner trouva de la cirrhose du foie chez 13 porcs sur 350 qui étaient nourris par des aubergistes ou des brasseurs, alors qu'il n'a vu que 5 cas sur 5.700 porcs élevés à la campagne.

On comprend, après ce qui précède, que, malgré les résultats positifs annoncés par Strauss et Bloch,

de Rechter, Mertens, l'opinion générale soit actuellement, que chez les animaux de laboratoire habituels : chiens, chats, lapins et cobayes, l'alcool soit impuissant à donner des cirrhoses expérimentales; d'où, pour lui conserver le rôle que la tradition attribue à l'alcoolisme en clinique humaine, la tendance à rechercher les facteurs associés.

Mécanisme de l'action de l'alcool

Boix, en 1894, avait incriminé la formation d'acides gras dans le tractus digestif sous l'influence des fermentations gastro-intestinales; et avec Hanot, ils ont essayé, par leur théorie du foie dyspeptique, d'expliquer les causes de la cirrhose.

Pour eux, toutes les noxes cirrhogènes commencent par produire un catarrhe gastro-intestinal chronique, qui a pour résultat un état dyspeptique.

Cette dyspepsie crée un processus de fermentations anormales dans l'intérieur du tractus gastro-intestinal tout en rendant les muqueuses trop perméables aux produits toxiques ainsi formés.

La dyspepsie, phénomène presque constant chez les cirrhotiques, ne serait pas la conséquence de l'état du foie mais sa raison d'être.

Bénédict (1908) croyait que l'alcool ne faisait que créer le milieu intestinal dans lequel les poisons sclérosants s'élaboreraient.

Braune (1908) examina le contenu stomacal de 12 cirrhotiques et trouva dix fois une dyspepsie pro-

noncée; dans trois de ces cas, l'alcool n'était pas en cause.

Il en conclut que les noxes, qui déclanchent la transformation cirrhotique de la masse hépatique, sont seulement créés sous l'influence de l'alcoolisme prolongé.

Lisiauver avait incriminé des produits de putréfaction et était arrivé à produire des cirrhoses expérimentales en nourrissant des animaux avec des extraits de viande putréfiés.

Kleineberge a attribué un rôle important à la mauvaise alimentation, pendant et après la grande guerre, pour la production de la cirrhose.

Green, aux Indes, fut aussi formel que Kleineberge.

Sternberg et Eppinger, à la cinquième réunion de la Société allemande pour les maladies des voies digestives, ont soutenu la théorie de fermentation cirrhogène provoquée par l'alcool.

Heilman (1925) a admis une genèse uniforme pour toutes lésions du foie allant de l'atrophie jaune jusqu'à l'hépatite chronique; ces lésions peuvent être produites par des poisons apportés par la grande circulation ou par la voie portale.

Les intoxications d'origine intestinale laissent souvent leurs traces, en des altérations aiguës, ou chroniques des mésentères.

Parfois, la constatation de ces lésions permet de prouver en l'absence d'autres traces, l'origine intestinale de la cirrhose hépatique.

Récemment Raadt, en 1930, a publié ses travaux dans « Zeitschrift für Klinische Medezine Berlin ». concernant la fermentation intestinale causée par l'alcool et son rapport avec la cirrhose.

D'après lui, les agents toxiques, dans la pathogénie de la cirrhose du foie, sont les fermentations intestinales, et toutes les conditions qui favorisent cette fermentation pendant longtemps conduit à la cirrhose. et il incrimine le trouble gastro-intestinal chronique, causé par l'alcool. Mais, malgré ces nombreuses observations, la clinique a montré rarement de cirrhotiques d'origine dyspeptique.

La tuberculose et la cirrhose du foie

LE RÔLE DE LA TUBERCULE DANS LA PRODUCTION DE LA CIRRHOSE DU FOIE

La tuberculose a été incriminée dans l'étiologie des cirrhoses du foie; certes on ne l'observe pas souvent, et elle ne peut lutter dans l'étiologie avec l'alcool, mais on ne saurait l'en exclure complètement.

Ce sont Hanot et Gilbert, qui les premiers ont montré, en 1889, que parmi les formes chroniques de la tuberculose hépatique, existait une cirrhose tuberculeuse.

On la rencontre surtout dans la phtisie chronique, d'une durée particulièrement longue, mais elle peut exister isolément.

En 1890, à la Société de Biologie, les mêmes auteurs donnaient la preuve expérimentale de la cirrhose tuberculeuse, en présentant un foie de cobaye, dont la surface était inégale, granuleuse; l'animal présentait une ascite de deux cent centimètres cubes; le microscope démontre l'existence dans le foie des lésions cirrhotiques. Pillet confirma leurs résultats.

Widal et Bezançon, en 1894, puis Haushalter apportent des faits semblables; enfin, en 1903, Bezançon

et Griffon, Claude, à la Société Médicale des Hôpitaux, publient des cas de cirrhoses hypertrophiques tuberculeuses du cobaye; Gougerot y revient en 1909. Cadet, Gilbert et Roger admettent la possibilité du développement d'une cirrhose hépatique chez les animaux devenus spontanément tuberculeux.

La question devait se placer sur un terrain différent en 1903, à la suite des communications de Triboulet et Jousset, à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris; Triboulet, étudiant cinq cirrhoses à gros foie, avec ascite, signale la grande fréquence avec laquelle on peut, par la méthode inoscopique de Jousset, déceler le bacille de Koch dans les ascites des sujets cirrhotiques, montre que la clinique révèle la tuberculose dans un nombre assez important de cirrhose à gros foie avec ascites, et demande que par la clinique et le laboratoire on étudie la question de savoir si la tuberculose n'est chez les cirrhotiques qu'un épiphénomène ou s'il intervient, et dans quelle mesure, pour réaliser le syndrome sclérose du foie avec ascite.

A la séance suivante Jousset fait remarquer que l'on trouve souvent à l'autopsie de cirrhotique, par une exploration soignée du péritoine, des petites granulations, des néomembranes, des adhérences de la périhépatite ou de la péricapnité des taches laiteuses du péritoine, bref, une série de lésions attribuées couramment à l'alcoolisme et qui pourraient l'être aussi à la tuberculose.

Même dans un péritoine sain, le liquide d'ascite

contient des bacilles comme le prouve l'inoscopie, et l'inoculation, enfin la pulpe des organes cirrhotiques a tuberculisé le cobaye dans deux cas entre les mains de Jousset.

Dans ces faits on se trouverait donc en présence d'infections en quelque sorte clandestines, de cryptotuberculose; mais d'autres expériences lui ayant donné des résultats négatifs, Jousset se garde de conclure que toutes cirrhoses hypertrophiques dites alcooliques, sont tuberculeuses.

La question ainsi posée ne pouvait manquer de soulever l'intérêt des médecins qui ont cherché à la résoudre non seulement par l'inoscopie, dont les résultats sont discutés, mais encore par les inoculations des liquides cirrhotiques et l'étude physique, clinique et étiologique de ces liquides.

En 1909, dans une série d'inoculations systématiques, portant sur 30 malades, Gougerot trouva douze fois des ascites tuberculisantes.

Roque et Cordier (1912), sur 20 cas de cirrhose avec autopsie, trouvent un seul malade qui jusqu'au bout ne présentait aucun signe de tuberculose décélée par les examens de laboratoire, c'est-à-dire pour le liquide ascitique : le sééro-diagnostic d'Arloing et Gourmont, l'inoscopie et les inoculations en série. Toujours est-il que, modernisant la conception de l'origine péritonique, c'est-à-dire inflammatoire de l'ascite des cirrhotiques, certains auteurs contemporains l'expliquent par une tuberculose péritonéale inflammatoire, à lésions non spécifiques, et, dès 1912,

pour Roque et Cordier, toute ascite au cours d'une cirrhose de Laënnec est de nature tuberculeuse.

Pourtant, en 1913 Pissavy, inoculant systématiquement 10 centimètres cubes de liquide ascitique provenant de cirrhotiques ne paraissant pas tuberculeux, ne provoque que dans la moitié des cas de la tuberculose expérimentale et, entre les mains de Gilbert et Villaret, l'ascite se montre tuberculisante deux fois sur quinze.

Roque, en 1921, insista beaucoup sur trois autopsies qui lui paraissaient à l'abri de toute possibilité d'infection tuberculeuse secondaire ou terminale du foie, et dans lesquelles l'inoculation au cobaye a montré l'existence de bacilles tuberculeux pendant la vie dans l'ascite, et après la mort dans le foie même.

Pour obtenir des cirrhoses type Laënnec et type Hanot-Gilbert, cirrhoses toxi-infectieuses, d'origine alcoolique et de nature tuberculeuse, il faut, dit-il, que l'alcool fasse d'abord « le lit de la tuberculose » ; le foie, doublement touché par l'alcool et les bacilles, réalise les grandes cirrhoses systématisées : elles restent bien des cirrhoses alcooliques, puisqu'elles ne peuvent pas exister chez des buveurs d'eau, mais il est bien probable que ces lésions tuberculeuses trouvées à l'autopsie des cirrhotiques, sont secondaires à la cirrhose et se sont développées chez le malade avec d'autant plus de facilité que les malades atteints d'une lésion du foie sont, comme l'a montré Fiessinger, en état d'anergie.

Pour Surmont (de Lille), la possibilité pour la tuberculose de faire de la cirrhose atrophique ou hypertrophique ne paraît pas discutable; mais il ne considère pas comme démontrée la constance de l'association alcoolotuberculeuse lors des examens microscopiques, ni la constance de bacilles dans les liquides d'ascites cirrhotiques; mais il n'est pas fixé exactement sur le moment de l'apparition du bacille de la tuberculose dans le liquide ascitique et dans le foie des cirrhotiques, c'est pourtant ce point qu'il considère comme le plus important pour établir de façon certaine la relation qui existe entre le bacille et la cirrhose.

Les recherches de Carnot et Libert, en montrant la possibilité de l'élimination des bacilles tuberculeux par la bile en cas de tuberculose fermée, ont diminué la valeur de la recherche du bacille dans le foie ou dans la bile, pour la démonstration de la nature tuberculeuse d'une lésion hépatique ne présentant aucun caractère histologique de tuberculose.

On a cru trouver des bacilles tuberculeux dans l'ascite des cirrhotiques, mais des recherches ultérieures ayant montré que le bacille acido-résistant ainsi cultivé n'était point des bacilles de Koch, la théorie de l'origine tuberculeuse des cirrhoses a été abandonnée.

Certains auteurs cependant n'abandonnent pas complètement cette idée; Rössler croit à la possibilité des cirrhoses tuberculeuses chez l'homme, et Roque (de Genève), reprenant les idées de Poncet et

de Riche sur la tuberculose inflammatoire, et s'appuyant sur les démonstrations faites par Calmette et Guérin et par Arloing, de l'existence d'un virus filtrant de nature tuberculeuse, se demande s'il n'y a pas dans les produits tuberculeux quelque propriété cirrhogène. Pour sa part il tend à accorder dans les causes de la cirrhose du foie une proportion de 15 % à l'étiologie tuberculeuse.

Dans sa dernière statistique M. Labbé, sur 141 cas de cirrhose du foie, a observé l'association des lésions tuberculeuses pendant la vie et à l'autopsie, dans 6 % des cas, et il incline à n'attribuer les lésions hépatiques de nature scléreuse, observées pendant la vie chez le malade, à la tuberculose que dans deux cas; dans ces deux cas, dit-il, il y avait en même temps que la tuberculose pulmonaire sclérocaséuse, une péritonite tuberculeuse et une hépatite tuberculeuse graisseuse qui ne représente pas une véritable cirrhose.

Saphir, qui cherchait la relation entre la tuberculose pulmonaire et la cirrhose, a publié sa statistique en 1929 dans « The Journal of the American Medical Association »; sur 100 cas de tuberculose pulmonaire chronique ulcéreuse, cet auteur a trouvé une légère augmentation de tissu conjonctif du foie dans 67 %; mais il considère que quatre cas seulement méritent le nom véritable de cirrhose avec sclérose nette.

En 1930 Guillery, dans le « Virchows archive », a publié ses travaux sur la cirrhose causée par la tuberculose. L'auteur fait des expériences depuis 1923, en introduisant des sachets contenant des bacilles de

Koch dans le péritoine des animaux de laboratoire; Guillery a constaté chez ces animaux l'absence de signes de péritonite tuberculeuse, et si ces lésions existent, ils les attribue aux sachets qui n'étaient pas parfaitement étanches, et il considère l'expérience comme ayant échoué.

Dans les cas où l'expérience a réussi, il a constaté une transformation remarquable du foie. L'auteur a continué ses expériences et a suivi la transformation stade par stade microscopiquement et a remarqué une analogie entre les foies observés et le foie cirrhotique; mais étant donné que les animaux meurent avant que leur foie atteigne le stade d'une vraie cirrhose, l'auteur ne fait pas de conclusions affirmatives, mais il dit être sûr qu'une cirrhose s'installerait, s'il y avait une survie des animaux; pour lui la tuberculose est le facteur étiologique principal de la cirrhose hépatique.

Malgré l'intérêt des faits rassemblés par les auteurs cités plus haut, on n'a pas observé en clinique humaine le type anatomique de la cirrhose de Laënnec créé par la tuberculose.

Nous considérons les arguments fournis en faveur de la nature des cirrhoses veineuses, comme ne suffisant pas à faire admettre cette étiologie dans la généralité des cas, et nous sommes convaincus qu'ils ne s'appliquent qu'à une minorité des cas.

Les rapports étiologiques entre la syphilis et les cirrhoses du foie avec ascite

Le rapport étiologique entre la syphilis et les cirrhoses du foie avec ascite était soupçonné de quelques auteurs écrivant aux environs de 1860, par exemple Gubler (thèse agrégation 1853); mais les relations entre les deux états étaient considérées comme rares ou douteuses par d'autres.

Dans son traité des maladies du foie Frerichs déclare que sur 36 cirrhotiques qu'il a observés, 6 étaient atteints de syphilis; il se croit autorisé à admettre une certaine connection entre cette dyscrasie et les affections du foie.

Quincke place la syphilis immédiatement après l'alcool, au point de vue de l'importance étiologique.

Lancereaux considérait la syphilis comme un des grands facteurs de la cirrhose.

Les succès obtenus par Lancereaux, Millard, Hannot et Troisier dans la cure de la cirrhose, par l'iodure de potassium à haute dose, étaient de nature à appe-

ler l'attention sur l'origine spécifique possible des lésions. Les partisans de cette théorie se basent sur la recherche attentive des antécédents, des lésions anciennes, des syphilis et des lésions en activité d'une part, d'autre part sur la fréquence des réactions humérales spécifiques de la syphilis.

Ainsi Debove publia une observation de cirrhose de Laënnec avec réaction de Bordet-Wassermann positive, fortement dans le sang, moins nettement dans l'ascite.

Lettule et Bergeron, sur 18 cas d'hépatite, ont trouvé 7 fois une réaction de Wassermann positive, ce qui ferait une proportion de 40 %.

Balland (1912), sur 18 cas de syphilis hépatique, dont 8 de forme atrophique et 10 de forme hypertrophique, a trouvé à l'autopsie, soit des lésions sclérogommeuses, soit des lésions cirrhotiques ordinaires sans caractère spécifique.

Weil (1914), dans le service du professeur R. Werhooghen, trouve, à Bruxelles, 10 réactions positives sur 21 cas; dans un travail plus récent Letulle signale, sur 154 cirrhotiques étudiés par Bergeron et lui, 74 réactions de Wassermann positif, ce qui ferait une proportion de 50 %.

Villaret et Blum, sur 39 malades, trouvent une réaction de Wassermann, dans 29 cas soit dans le sang, soit dans l'épanchement péritonéal, ce qui ferait une proportion de 75 %; une pareille fréquence de réactions spécifiques est vraiment impressionnante.

Cependant, tous les auteurs n'aboutissent pas à des résultats aussi élevés.

En effet, la proportion de la syphilis, évaluée dans un milieu hospitalier, est généralement de 15 à 25 %. Lenoir a donné le chiffre de 20 à 25 %; M. Labbe (à la Pitié), il y a quelques semaines, a donné 13-16 %; Cade trouve chez les cirrhotiques une proportion de 20 à 24 %. Roque, en fondant son diagnostic sur l'examen anatomo-pathologique et la réaction de Wassermann, n'arrive qu'à une proportion de 10 % de syphilis chez les sujets atteints de cirrhose de Laënnec.

Les partisans de la théorie du rôle pathogène de la syphilis dans la production de la cirrhose notent avec intérêt que, au contraire de ce qui se passe dans les rapports, encore discutables, entre certains cas de cirrhose et de tuberculose, la syphilis est toujours nettement antérieure à la cirrhose, non seulement quand elle est héréditaire, mais encore quand elle est acquise; et quand elle est ignorée, il suffit souvent d'un interrogatoire serré pour la retrouver dans les antécédents, ou d'un examen méthodique, pour la rendre cliniquement certain, par la constatation de signes nerveux (argyll, réflexe, tabès, etc.), d'une aortite, de lésions cutanées ou ostéo-périostées, etc...

Esmin, Parvu, Courtois-Suffit et Giroux se sont appuyés sur des arguments thérapeutiques pour attribuer la cirrhose à la syphilis; ils ont cité des cas de cirrhoses qu'ils considèrent comme guéries par le traitement spécifique.

Bouchard avait déjà remarqué le bon effet du calomel, et Lanceerau, Millard plus tard Hanot et Troisier, celui des pilules de Dupuytren ou des frictions mercurielles ou de l'iodure de potassium.

Blum a invoqué le bon résultat obtenu avec les injections intraveineuses de cyanure de mercure.

Esmine et Parvu, Courtois-Suffit et Giroux ont eu aussi des résultats heureux avec le traitement mercuriel.

Courtois-Suffit, Parvu, Chauffard, Brodin et Debray, Villaret, Benard et Blum ont insisté sur les améliorations que donne le traitement hydrargirique ou bismuthique dans les cirrhoses veineuses; Creixa a vu, dans un cas de cirrhose hypertrophique anasclotique, chez une femme alcoolique, avec une réaction de Wassermann positive, tous les symptômes régresser sous l'influence d'injections intraveineuses de cyd'hydrargire.

Villaret, Benard et Blum considèrent comme un argument important à ajouter aux précédents, la diminution non douteuse des cirrhoses dans les hôpitaux de Paris. Fait qui ne pourrait s'expliquer ni par une diminution de la syphilis, ni par une diminution de l'alcoolisme, mais seulement par les progrès considérables réalisés dans la thérapeutique de la syphilis.

Cependant, si ces diverses observations choisies entre bien d'autres qui ont été sans doute négatives, montrent une amélioration à la suite du traitement spécifique, elles n'indiquent point une guérison, et

cette amélioration est assez souvent obtenue par le simple régime associé au repos du malade. D'autre part, on connaît l'action diurétique de certains sels mercuriels, capables d'opérer une disparition de l'ascite en activant la diurèse, sans exercer pour cela une action spécifique.

D'ailleurs, les observations heureuses publiées sont bien peu nombreuses en regard des cas innombrables où l'on a employé le traitement spécifique sans aucun résultat.

« Pour ma part, disait M. Labbé, je n'en ai jamais tiré d'avantages, et plusieurs fois même, j'ai vu des intoxications mercurielles se produire assez rapidement, sous l'influence d'un traitement même modéré, ce qui était loin d'être favorable au point de vue de l'état général du malade. »

L'examen histologique des cirrhoses du foie montre en général des aspects qui sont bien distincts de ceux de la cirrhose syphilitique.

Cependant, Letulle et Brizard ont attiré l'attention sur l'existence fréquente chez les cirrhotiques d'un épaissement du péritoine diffus ou localisé, sous forme de péri-hépatite, ou de périsplénite avec aspect blanc, nacré, laiteux, qu'il se sont efforcé de rattacher à la syphilis.

Cette péritonite syphilitique serait pour eux la cause de l'ascite.

Brulé et Barbat ont recherché cette péritonite

syphilitique à l'autopsie des cirrhotiques : ils ont retrouvé une péritonite plastique chez plusieurs sujets, en même temps que des lésions habituelles de la cirrhose de Laënnec.

Cette péritonite plastique, le plus souvent péri-hépatite, existait aussi bien chez les cirrhotiques non syphilitiques, que chez ceux qui étaient en même temps entachés de syphilis; dans un cas même elle était de nature tuberculeuse.

Aucun aspect histologique ne permettait d'affirmer la nature syphilitique de cette péritonite, et sous la péri-hépatite, la cirrhose se présente avec les caractères habituels de la cirrhose de Laënnec.

Ils en concluent, que même si la péritonite est de nature syphilitique, elle ne s'accompagne pas d'une cirrhose d'origine syphilitique.

Ils déclarent que, pour leur part (*Presse médicale*, 26 décembre 1931), ils n'ont pas trouvé une seule cirrhose atrophique de type Laënnec, même chez des syphilitiques avérés, qui ne soit survenue chez un grand alcoolique.

Ils ne connaissent aucune observation signalant la syphilis seule à l'origine d'une cirrhose de ce groupe.

C'est donc dans tous ces cas l'alcool qu'il faut incriminer.

La syphilis ne leur paraît intervenir que pour créer parfois des périviscérites qui restent des lésions surajoutées et non initiales.

Ils font plus de réserves au chapitre des cirrroses hypertrophiques.

Dans ce groupe, où le rôle de l'alcool demeure proéminent, il existe aussi des cas qui ne paraissent pas ressortir à l'éthylisme.

D'autre part, une syphilis hépatique scléro-gommeuse peut simuler cliniquement la cirrhose hypertrophique, si le foie est un peu déformé.

Néanmoins, dans ce groupe encore, la responsabilité de l'alcoolisme demeure prédominante.

Les résultats du traitement antisypilitique doivent être interprétés.

Il peut rester inopérant, et la syphilis exister quand même, car il est sans action sur les lésions scléreuses anciennes.

Si, par contre, ce traitement spécifique est efficace, si la diurèse s'établit, si l'ascite même disparaît, il ne faut pas se hâter de déclarer que le rôle de la syphilis était prédominant.

Brûle et Barbat donnent à cet égard des exemples intéressants.

Au point de vue pratique ils concluent de la façon suivante : Parce que, chez un cirrhotique, on dépiste la syphilis, il ne faut pas oublier que cependant l'alcoolisme seul est sans doute cause de la cirrhose.

Le traitement antisypilitique ne doit certes pas être négligé, ne serait-ce que pour éviter l'apparition ultérieure des périviscérites.

On s'adressera de préférence aux médicaments antisypilitiques, qui sont en même temps des diurétiques, comme le cyanure de mercure et, à un titre moindre, le bismuth.

Mais de ce traitement il ne faudra pas attendre les beaux résultats que l'on obtient dans les syphilis vraies du foie.

Parfois seulement, et sans que son action spécifique soit pour cela prouvée, le traitement pourra amener la résorption de l'ascite. Lui demander plus, le continuer trop longtemps et à trop forte dose, c'est courir au devant de désastres, c'est aggraver l'insuffisance hépatique, au lieu de la diminuer, puisqu'il paraît bien démontré que, dans les cirrhoses, la lésion hépatique est le fait de l'alcool et non de la syphilis.

Grenet, Lémentt et Pélissier ont étudié histologiquement le parenchyme hépatique dans 6 cas de cirrhoses de Laënnec, dont 4 cas de cirrhoses atrophiques, où la syphilis coïncidait avec l'alcool. Ils ont noté dans ces 4 cas, dans le foie, des réactions lymphoplasmocytaires intenses avec des lésions de péri et d'endartérite, et des réactions marquées de tissu élastique; par contre, dans le cas où l'alcool seul était en cause ces lésions spéciales faisaient défaut.

Cade, sur 13 examens anatomopathologiques de cirrhose chez des syphilitiques qui, pour la plupart étaient aussi des alcooliques, a trouvé 6 fois des lésions péritonéales importantes, diffuses ou localisées.

L'examen histologique du foie, pratiqué dans 7 cas, a toujours montré une cirrhose annulaire avec sclérose dense. Dans 4 cas il existait des infiltrations

lymphoplasmocytaires, dans 3 cas des lésions des petites artères.

Brulé discute la valeur que Grenet attribue aux infiltrations lymphoplasmocytaires pour le diagnostic de la cirrhose syphilitique; sur 3 cirrhoses de Laënnec, chez des sujets non syphilitiques, il a trouvé deux fois de véritables amas de lymphoplasmocytes; dans une cirrhose hypertrophique, chez un sujet non syphilitique mais atteint de tuberculose, les infiltrations lymphoplasmocytaires étaient abondantes: par contre, dans 3 cas de cirrhose, chez les alcooliques syphilitiques, il n'existait pas d'infiltration lymphoplasmocytaire dans le foie; il ne croit donc pas à la spécificité de cette lésion anatomique.

Quant aux infiltrations lymphoplasmocytaires péritonéales, auxquelles Letulle attachait une grande importance, il les a surtout rattachées aux péritonites tuberculeuses.

Ainsi aucun des arguments cités, étiologiques, thérapeutiques, anatomiques, ne permettent d'attribuer à la syphilis un rôle prépondérant dans la genèse des cirrhoses du foie.

On trouve souvent dans les antécédents de ces malades atteints de cirrhose, l'alcool.

Il semble bien que l'on doive continuer à attribuer à l'alcoolisme la cirrhose hépatique, atrophique ou hypertrophique type Laënnec, et que la syphilis constatée chez un certain nombre de ces malades n'intervient habituellement pas dans la production de la cirrhose.

Villaret, Justin-Bezançon ont cherché à concilier les partisans des deux opinions, en accordant à l'alcoolisme un rôle préparateur du parenchyme hépatique, qui permet à la syphilis de déterminer la sclérose de l'organe.

En somme, d'après eux, la cirrhose du foie serait due à une symbiose alcoolo-syphilitique. Si cette association peut intervenir dans quelques cas particuliers, elle ne peut fournir une théorie pathogénique habituelle de la cirrhose de Laënnec, car on ne doit jamais perdre de vue le fait capital qui est le suivant : l'alcoolisme se trouve dans plus de 75 % de cas de cirrhoses du foie, atrophiques et hypertrophiques, tandis que la syphilis ne s'y observe que dans 18 à 24 %, ainsi qu'il en ressort de la statistique de Marcel Labbé.

Rôle sclérogène de divers toxiques dans la production de la cirrhose

Des recherches expérimentales ont montré que plusieurs agents chimiques sont susceptibles de produire la sclérose du foie. Mais jusqu'ici ces diverses substances n'offrent guère d'intérêt pour le médecin, car elles ne paraissent pas entrer en ligne dans la production de la cirrhose de l'homme.

Potain, 1888, rapporta l'autopsie d'un cas où, en l'absence de toute autre étiologie possible, il inérimine l'intoxication saturnine.

Laffitte a produit une cirrhose plombique expérimentale. Charpentier rapporta le cas d'une cirrhose saturnine 1895.

Ainsi l'expérimentation ancienne et récente nous a montré la certitude du rôle cirrhogène de ces substances toxiques.

Sans entrer dans le détail qui exigerait de longues études, qui sortirait du cadre de nos humbles recherches et qu'on peut trouver ailleurs bien étudié, nous tâcherons de donner quelques notions res-

treintes, pour affirmer le rôle cirrhogène de ces substances toxiques et le rôle qu'elles pourraient peut-être avoir dans la production de la cirrhose chez l'homme.

Albot obtient des hépatites diffuses et des cirrhoses expérimentales à l'aide de divers toxiques (hydrocarbonate de plomb, acétate de cuivre, chlorure de manganèse, tétrachloréthane, encre de chine, silice colloïdale). l'intoxication étant prolongée pendant un an et plus.

Les lésions anatomiques initiales sont les mêmes; elles se manifestent très précocement par des lésions épithéliales à début périportal; les lésions de sclérose ont une signification cicatricielle.

Le caractère aigu, subaigu ou chronique de l'hépatite diffuse, engendrée par l'intoxication, est fonction à la fois de la virulence, de la dose et de la voie d'administration du toxique ainsi que de la résistance de l'animal.

Les travaux modernes de Fiessinger et d'Albot ont nettement montré le rôle cirrhogène de ces substances chez les animaux.

Les travaux originaux d'Adrianoff sur la production de la cirrhose par le cuivre semblent faire entrer cette substance en ligne, dans la production de la cirrhose humaine.

Adrianoff a fait, à l'Institut pathologique de Genève, sous la direction du professeur Askanazy, d'intéressantes recherches sur la cirrhose hépatique expérimentale, d'origine cuprique alimentaire.

La cirrhose du foie est fréquente à Genève.

L'alcoolisme n'y est pas plus répandu qu'ailleurs.

Sur 100 autopsies on note 9 cas de cirrhose; or, au Japon, où la cirrhose est réputée fréquente, elle n'est que de 2 % (Nagoyo, Verhandlung cl. Japan. Path. Ges., 1914).

Le professeur Askanazy s'est demandé si le cuivre n'était pas en cause.

Le sulfatage des vignes fut envisagé. Le moût du raisin contient du cuivre, mais il n'y en a pas dans le vin il a été précipité par les tartrates).

A la demande d'Askanazy Cherbulier dosa le cuivre dans le foie cirrhotique humain (cirrhose pigmentaire).

Alors qu'un foie normal contient 10 à 13 milligrammes de cuivre par kilogramme, il en trouva 70 milligrammes. Il y en a un peu moins dans la cirrhose de Laënnec.

La teneur en cuivre peut varier avec de nombreux facteurs, y compris l'alimentation.

Andrianoff s'est demandé d'où provenait le cuivre, qui peut ainsi s'accumuler dans l'organisme : ustensiles de ménage, alambics, raisins frais après sulfatage, moût de raisins de consommation contiennent du cuivre.

Dans le moût les variations sont grandes (de 5 à 200 milligrammes par litre).

Mallory a incriminé le séjour dans les usines métallurgiques, la consommation d'aliments acides dans des récipients en cuivre.

Andrianoff a fait une constatation très intéressante : sachant que les fabricants de conserves alimentaires sont autorisés par la loi à ajouter 100 milligrammes de cuivre par kilogramme de légumes pour leur conserver une belle couleur verte, donnant l'illusion de légumes fraîchement récoltés, il a essayé de susciter des cirrhoses chez des rats en utilisant le sulfate de cuivre; c'est lui qu'on ajoute aux légumes mis en conserve, il a aussi utilisé les composés organiques (acétates, oléates, palmitate de cuivre) dont on additionne certains produits alimentaires tels que vinaigre, huile et graisse.

Le sulfate de cuivre (1 à 20 milligrammes) dans la nourriture a produit, chez 3 rats sur 4, une cirrhose, même avec formation de pseudo-globules; l'autre rat mourut assez vite d'intoxication par le cuivre.

Une deuxième série d'expériences fut faite avec adjonction d'alcool (10 centimètres cubes d'alcool à 95° dans les aliments) et alcool à 20 pour 100 comme boisson; résultat : 3 cirrhoses légères sur 5 animaux; l'auteur a continué à faire des expériences dans ce sens.

Les préparations organiques de cuivre, accompagnées ou non d'alcool, n'ont pas produit de cirrhose marquée; par contre, le sulfate de cuivre provoque des cirrhoses annulaires typiques.

L'auteur nourrissait les animaux avec du riz cuit, de la bouillie de farine de maïs, avec adjonction de cuivre et, en outre, parfois, d'alcool; les rats témoins,

nourris de la même façon, mais sans cuivre, sont restés indemnes.

L'auteur a comparé ensuite l'effet de dérivés de corps gras en combinaison avec le plomb, l'aluminium, le fer, le bismuth.

Le stéarate de plomb a été cirrhogène avec sidérose ; rien avec les autres métaux envisagés ; fait curieux, l'alcool seul ne s'est pas montré cirrhogène.

Les composés organiques de cuivre, en présence de graisses dans le tube digestif ne sont guère nocifs non plus.

Cependant les oléates, acétates, tartrates de cuivre, une fois ingérés, peuvent, à la suite de diverses décompositions et compositions chimiques, donner du chlorure de cuivre, qui est cirrhogène.

La charge des cellules hépatiques en ions cuivre susciterait le tissu conjonctif à proliférer. Il rappelle les règlements des divers pays relatifs à l'autorisation d'ajouter du cuivre aux conserves. Il n'y a qu'aux Etats-Unis que cet usage du cuivre est interdit, depuis 1909.

L'auteur ajoute que le cuivre n'est pas seulement facteur de cirrhose, il produit des nécroses miliaires et d'autres états morbides, objets d'études en cours.

On retiendra de ces recherches la nécessité de ne pas ajouter de sels de cuivre aux conserves de légumes et la surveillance à exercer sur les moûts de consommation qui contiennent du cuivre, tandis que le vin en est dépourvu.

L'effet toxique aigu ou chronique de l'arsenic non

organique est connu de tous; les auteurs américains même le considère (surtout s'il est administré depuis longtemps) comme un facteur dans la production de la « cirrhosis Portal ».

Nous citerons ci-après quelques observations, comme arguments de leur rôle dans la production de la cirrhose chez l'homme.

Bang a cité l'observation d'un malade qui a présenté une ascite pendant deux ans. à la suite d'une longue absorption, à dose thérapeutique, de liqueur de Fowler pendant huit ans.

L'ascite disparaît à la suppression de l'arsenic.

Hutchinson a cité plusieurs cas dans lesquels l'arsenic, employé pendant longtemps, a provoqué de l'ascite.

Pendant la célèbre épidémie d'intoxication de Manchester, provoquée par la bière contaminée par l'arsenic, Reynold et Sturroch ont noté la fréquence de l'ascite, et même plusieurs cas d'hépatites chroniques, dans lesquelles ils ont constaté un gros foie, avec tissu conjonctif intense, à l'autopsie.

Reynold était frappé par le grand nombre de cirrhotiques observés pendant ce temps.

Hambourg (1900) a rapporté le cas d'un empoisonnement chronique par l'arsenic, avec les symptômes cliniques habituels.

En 1903 Broad rapporta l'observation d'un malade, utilisant une mixture d'arsenic pendant 6 ans, qui devint cirrhotique.

Rolleston fait entrer l'arsenic comme facteur dans

la production de la cirrhose du foie et en donne pour preuve l'épidémie d'intoxication de Manchester.

En 1930 Leary, Snell et Bannick ont cité deux cas d'intoxications arsenicales chroniques, sans aucun antécédent alcoolique, syphilitique, tuberculeux, avec présence d'ascites et de foies cirrhotiques dans les deux cas.

Les mêmes auteurs, avec Sollman, constatent que l'arsenic, comme le phosphore, sont capables de produire une dégénérescence graisseuse aiguë ; mais qu'une longue consommation d'arsenic provoque la formation de tissus scléreux, qui remplace au fur et à mesure les tissus dégénérés.

Si nous admettons les observations que nous venons de citer, nous verrons que ces substances sclérosantes ou toxiques n'interviennent que rarement dans la production de la cirrhose humaine, et que l'on ne peut les considérer comme facteur prépondérant dans l'étiologie de la cirrhose du foie.

DISCUSSION

D'après ce que nous venons de rélater, nous constatons que l'alcool est le facteur principal dans la production de la cirrhose du foie.

Il est difficile de ne pas tenir compte de l'opinion traditionnelle sur ces faits.

Les constatations cliniques contemporaines affirment son rôle cirrhogène, de même que son existence fréquente dans les pays où l'on boit de l'alcool et sa rareté dans les autres.

Quant à la cirrhose expérimentale, qui accuse l'incapacité de reproduire la cirrhose chez les animaux par l'alcool, nous faisons remarquer que les animaux supportent infiniment plus mal l'alcool que l'homme, à cause de leur foie qui est normalement moins riche en tissu conjonctif que le foie humain; que la dégénérescence graisseuse se produit avec une dose massive, et que seule la consommation d'alcool à petites doses prolongées est capable de produire la cirrhose du foie. Et il est peut-être peu d'auteurs qui se soient placés dans les conditions que nous venons de citer.

L'alcool agit seul ; le plâtrage n'intervient pas comme facteur de cirrhose, surtout le sulfate de potasse, qui s'est montré neutre, bien que plusieurs auteurs ne partagent pas cette opinion.

Quant à la silice et aux aldéhydes, leur rôle ne nous paraît pas plus nocif que celui de l'alcool, comme le croyaient Gye, Pardy et Amato.

Et nous pensons que l'alcool est un principe nocif, conformément à la théorie de Laborde.

La théorie du foie dyspeptique de Boix-Hanot explique le mécanisme de l'alcool dans la production de la cirrhose ; et nous croyons que la putréfaction intestinale est capable de produire une sorte de cirrhose comme l'a montré Lisauver expérimentalement ; et comme la constatation de Kleineberg vis-à-vis des mauvaises alimentations pendant et après la grande guerre peut expliquer la fréquence de la cirrhose à ce moment : la théorie du foie dyspeptique pourra peut-être, dans les pays où l'on ne consomme pas d'alcool, expliquer l'existence de la cirrhose, comme l'ont dit certains auteurs.

Quant à l'association de la tuberculose et de l'alcool, nous pensons que l'alcool prépare le lit de la tuberculose comme le disait Roque.

Nous considérons comme non démontrée la constance de l'association alcoolo-tuberculeuse, lors des examens microscopiques, de même que la constance des bacilles dans les liquides d'ascite cirrhotiques.

Mais nous ne pouvons pas être fixé exactement, sur le moment, de l'apparition des bacilles de la tuber-

culose dans les liquides ascitiques et dans le foie des cirrhotiques; c'est pourtant ce point qu'il faudrait élucider pour établir de façon certaine la relation qui existe entre le bacille et la cirrhose.

La clinique n'a pas montré une forme cirrhotique tuberculeuse pure, mais on constate des cirrhoses produites par l'association de l'alcool et de la tuberculose, et il est bien probable que ces lésions tuberculeuses trouvées à l'autopsie de cirrhotiques sont secondaires à la cirrhose alcoolique et se sont développées chez les malades, avec d'autant plus de facilité, que ceux-ci étaient atteints d'une lésion de foie et sont, comme l'a montré Fiessinger, en état d'anergie.

Un argument qui plaide contre l'origine tuberculeuse de la cirrhose est que le bacille acido-résistant trouvé dans l'ascite et cultivé par certains auteurs, n'était point le bacille de Koch.

En conséquence, malgré l'intérêt des faits rassemblés par divers auteurs, et malgré l'autorité qui s'attache à leur opinion, considérons-nous les arguments fournis en faveur de la nature tuberculeuse des cirrhoses veineuses, comme ne suffisant pas à faire admettre cette étiologie dans la généralité des cas.

Nous sommes convaincus qu'elle ne s'applique qu'à une minorité de faits.

Quant à la syphilis, elle ne paraît pas devoir être retenue comme facteur étiologique de la cirrhose.

bien que certains auteurs la placent immédiatement après l'alcool (Quinke-Lancereaux).

La proportion de syphilis évaluée dans les hôpitaux de Paris (15 à 25 %) pourra expliquer l'existence de la réaction humorale positive chez les cirrhotiques. L'argument, qui s'appuie sur bon résultat que l'on tire du traitement de cirrhotiques, par le mercure, ne prouve pas la nature syphilitique, car les médications mercurielles sont aussi diurétiques et le traitement pourra produire la résorption de l'ascite.

Macroscopiquement, les véritables cirrhoses du foie montrent en général des aspects distincts de ceux des lésions syphilitiques.

Quant à la péri-hépatite, d'aspect blanc, laiteux, nacré, que Letulle et Brizard se sont efforcés de rattacher à la syphilis, qui est pour eux la cause de l'ascite chez les cirrhotiques, nous faisons remarquer que Brûlé et Barbat ont trouvé, en même temps que cette péritonite syphilitique, des lésions habituelles de la cirrhose de Laënnec, et même qu'ils ont trouvé la même lésion chez les cirrhotiques non syphilitiques.

On peut cependant trouver une syphilis hépatique scléro-gommeuse simulant cliniquement la cirrhose hypertrophique, si le foie est un peu déformé.

Brûlé discutait la valeur, que Grénet attribuait aux infiltrations lymphoplasmocytaires, pour le diagnostic de la cirrhose syphilitique.

Il les a trouvés, chez les cirrhotiques hypertrophiques non syphilitiques, mais atteints de tubercu-

lose, et elles faisaient défaut dans le foie des alcooliques syphilitiques.

Peut-être la cirrhose du foie serait-elle due à une symbiose alcoololo-syphilitique, comme le croyaient Villaret et Justin-Bezançon, mais il ne faut pas oublier que l'alcoolisme a un rôle préparateur du parenchyme hépatique, qui permet à la syphilis de déterminer la sclérose de l'organe.

Quant au rôle des substances sclérosantes tels que : l'acétate de cuivre, l'arsenic, le carbonate de plomb, etc., si elles se sont montrées sclérosantes expérimentalement, ces substances ne pourront pas entrer en ligne, dans la production de la cirrhose du foie humain, mais elles n'interviendront que dans une faible minorité des cas, que la clinique n'a pas nettement démontré.

CONCLUSIONS

De la discussion à laquelle nous venons de nous livrer au sujet des différentes étiologies qui ont été proposées pour la cirrhose type Laënnec, il résulte que l'alcool est le grand facteur cirrhogène et qu'il agit par intoxication lente et prolongée.

Sans doute, il n'a pas encore été possible de déterminer des cirrhoses expérimentales provoquées par l'alcool, mais nous avons montré que les expérimentateurs n'ont pu se placer dans des conditions analogues à celles de la clinique (intoxication lente et prolongée).

D'autre part, d'après les nombreuses statistiques publiées par plusieurs auteurs, et d'après la statistique qui a été faite dans le service du Professeur Marcel portant sur 141 cas de cirrhose, on retrouve l'alcoolisme dans 75 % des cas, tandis que la syphilis ne s'y observe que dans 18 à 24 % des cas, et la tuberculose dans 6 % des cas.

Les théories extrêmes mettant la cirrhose de Laënnec sur le compte de la tuberculose ou de la syphilis, sans intervention de l'alcool, ne sauraient donc s'appliquer qu'à des cas très rares.

L'association de la tuberculose à l'intoxication éthylique s'observe dans une minorité de cas, dans lesquels d'ailleurs, l'imprégnation alcoolique est souvent antérieure à la tuberculose.

Pour plusieurs auteurs, la cirrhose serait due à une symbiose alcool-syphilitique, mais cette association ne saurait fournir une théorie pathogénique habituelle de la cirrhose de Laënnec. Et si, dans ces cas où l'alcoolisme est avéré, on trouve de la tuberculose ou de la syphilis, celles-ci jouent-elles un rôle dans la production de la cirrhose ou ne sont-elles qu'un épiphénomène, puisqu'on sait que l'alcool suffit à lui seul à créer la cirrhose.

En définitive, c'est l'alcool qui reste le facteur de beaucoup le plus important dans la production de la cirrhose type Laënnec.

Enfin, pour terminer, il convient de signaler qu'il reste une proportion notable de cas de cirrhose dont l'origine nous échappe complètement à l'heure actuelle et, sans doute, y a-t-il encore des processus toxiques ou infectieux qui sont capables de créer ces variétés de cirrhose.

Vu : *Le Doyen,*
BALTHAZARD.

Vu : *Le Président de Thèse,*
LABBÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Abel FRANÇON. — Etude sur les Hépatites chroniques, alcooliques, et leur curabilité. *Thèse Lyon*, 1888.
- ADRIANOFF. — La Cirrhose d'origine cuprique. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, n° 18 (1930), page 421.
- BALLAND. — *Thèse Paris*, 1911. Contribution à l'étiologie de Cirrhoses veineuses.
- BRULÉ et BARBAT. — Cirrhose et Alcoolisme et Syphilis. *Presse Médicale*, 26 décembre 1931.
- BLUM et CORDIER. — Traitement de l'Ascite et de la Cirrhose du foie. *Presse Méd.*, 25 février 1928, p. 241.
- CHARCOT et BOUCHARD. — *Traité de Médecine*, 1892, t. III.
- CARNOT et LIBERT. — *Bulletin Soc. Méd. Hôpit. de Paris*, 15 juillet 1921, page 1105.
- CHAUFFARD et BRODIN. — Les différentes évolutions de Cirrhose du foie chez l'homme et chez la femme. *Bull. Acad. de Méd.*, t. XCL, n° 19, 6 mai 1924, p. 569.
- CHAUFFARD. — *La Cirrhose avec Ascite. Considérations cliniques (concours médical)*, t. XLV, n° 5, 4 février 1923, p. 350.
- COURTOIT, SUFFIT et GIROUX. — Cirrhose du foie avec ascite, péritonite syphilitique. *Soc. Méd. Hôpit. de Paris*, 24 février 1919, p. 35.
- DUMESNIL et G. PELLAGOT. — *Traité des Maladies de foie*, 3^e édition, 1887.

- DEBOVE. — Un cas de Cirrhose de Laënnec. *Bull. Méd.*, janvier 1912.
- Emile AUBERTIN. — Le Foie et la Tuberculose. *Thèse de Bordeaux*, 1912.
- ESMEIN et PARVU. — Cirrhose du Foie et Syphilis. *Archives générales de Médecine*, 1909, p. 97.
- EPPEINGER. — Considération clinique sur la Cirrhose. *Verhandl. d. Ges. F. Verdangs. und. Stoffwechsel Krankheit S. Session, Wien*, sept-okt. 1925.
- FIESSINGER et BRODIN. — L'Anergie hépatique dans la Tuberculose. *Annales de Médecine*, t. XI, n° 6, juin 1922, p. 474.
- FIESSINGER et ALBOT. — *Rapport à la réunion plénière de la Société Anat. Paris sur le développement et le groupement des Cirrhoses de foie*, 1929.
- GOUGEROT. — Reproduction expérimentale de la Cirrhose du foie. *Revue de Médecine*, 1909.
- GUILLERY. — Tuberculose expérimentale du foie. *Wirsch. Archiv*, 1930, V°, 277.
- M. GARNIER. — Les péritonites aiguës au cours des Cirrhoses du foie, avec Ascite. *Bulletins et Mémoires de la Soc. Méd. des Hôpit. de Paris*, 3° série, L. 1926, n° 9, 5 mars, p. 348.
- HONOT et GILBERT. — Les Formes de la Tuberculose hépatique. *Arch. gén. de Médecine*, nov. 1889, p. 513.
- LETULLE. — Péritonite syphilitique. *Presse Médicale*, 19 septembre 1918.
- LETULLE et BERGERON. — Péritonite syphilitique. *Presse Médicale*, 21 septembre 1912.
- LEARY, SNELL, BANNIELS. — Portal cirrhosis. With chronic, inorganic arsenical poisoning. *The Journal of the American Medical Association*, n° 22, 2 juin 1928.
- M. LABBÉ. — *Conférence à la Pitié sur l'étiologie des Cirrhoses*, 1932.

MILLER. — Prohibition et Cirrhosis. *The Journal of the American Medical Association*, t. LXXVI, n° 24, 11 juin 1924.

ROCQUE. — Nature toxi infectieuse de la Cirrhose atrophique de Laënnec. *Journal de Médecine de Lyon*, 1921.

SURMONT. — Etiologie de Cirrhoses alcooliques. *Echo Méd. du Nord*, 2 juin 1928.

SUTTON. — Cirrhosis in Childhood. *The Journal of the American Medical Association*, 1930.

VILLARET. — Cytologie des liquides d'Ascite dans les Cirrhoses. *C. R. Soc. de Biol.*, t. LX, p. 820, 12 mai 1906.

VILLARET, BÉNARD, BLUM. — Contribution à l'étude étiologique des Cirrhoses chroniques, dites alcooliques. *Archives des Maladies de l'app. digestif*, 1922, p. 305.

SCHÜLER. — Etiologie de Cirrhoses veineuses. *Thèse de Paris*, 1927.

SAPHIR. — Tuberculose and Cirrhosis. *The Journal of the American Medical Association*, 1930.
